

51

Int. Cl.:

C 07 d, 99/06

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 058 086

Aktenzeichen: P 20 58 086.3

Anmeldetag: 26. November 1970

Offenlegungstag: 31. Mai 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Neue 4-Morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidine, deren Salze und Verfahren zur Herstellung

61

Zusatz zu: 2 003 714

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Narr, Berthold, Dipl.-Chem. Dr.; Weitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr.; Ohnacker, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.; Kadatz, Rudolf, Dr.; Horsch, Ulrike, Dr.; 7950 Biberach

DT 2058086

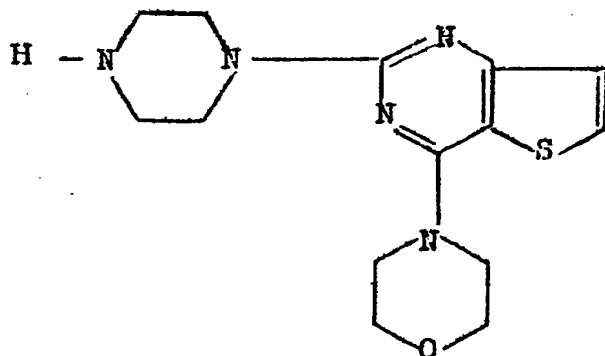
Case 5/490  
Dr.Bu/bce.

DR. KARL THOMAE GMBH, BIBERACH AN DER RISS  
=====

Neue 4-Morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidine, deren Salze  
und Verfahren zur Herstellung

1. Zusatz zum DBP.....(Patentanmeldung P 20 03 714.3-44)

Im DBP.....(Aktenzeichen P 20 03 714.3-44) wurde als neue  
Verbindung das 2-Piperazino-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
der Formel,

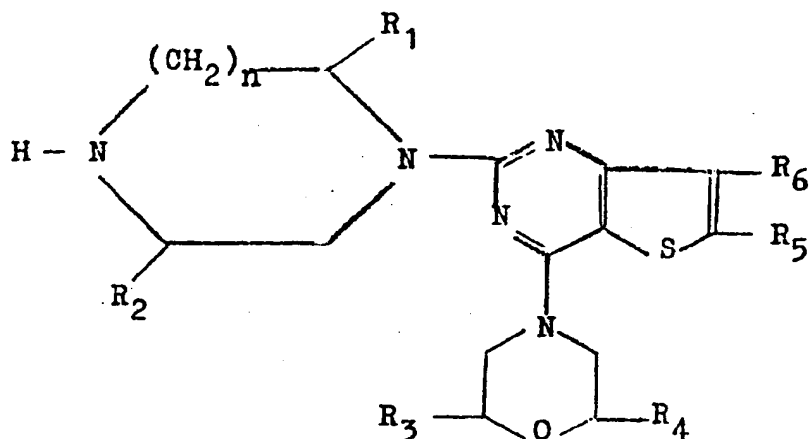


deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und Ver-  
fahren zur Herstellung beschrieben.

Diese Verbindung und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakolo-  
gische Eigenschaften, sie verhindern insbesondere die Aggrega-  
tion der Thrombozyten im menschlichen Blut noch bei einer Kon-  
zentration von weniger als  $10^{-5}$  Mol/l.

209823/1131

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I,



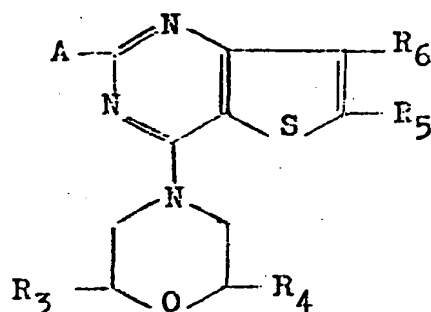
I

in der n die Zahl 1 oder 2 bedeutet und die Reste  $R_1$  bis  $R_6$  Wasserstoffatome oder Methylgruppen darstellen, wobei, falls n die Zahl 1 ist, mindestens einer dieser Reste die Methylgruppe darstellt und der Rest  $R_5$  zusätzlich noch die Phenylgruppe bedeuten kann, sowie deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren die gleichen obengenannten wertvollen pharmakologischen Eigenschaften besitzen und sich nach den gleichen Verfahren herstellen lassen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Diese lassen sich gemäß DBP..... (Aktenzeichen P 20 03 714.3-44) nach folgenden Verfahren herstellen:

209823/1131

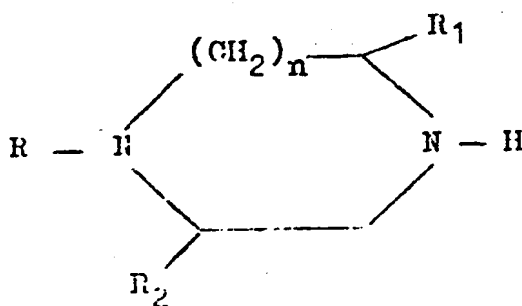
a) Durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



II

in der der Rest A die Bedeutung eines Halogenatoms, einer Alkylsulfonylgruppe wie zum Beispiel der Methylsulfonylgruppe, oder

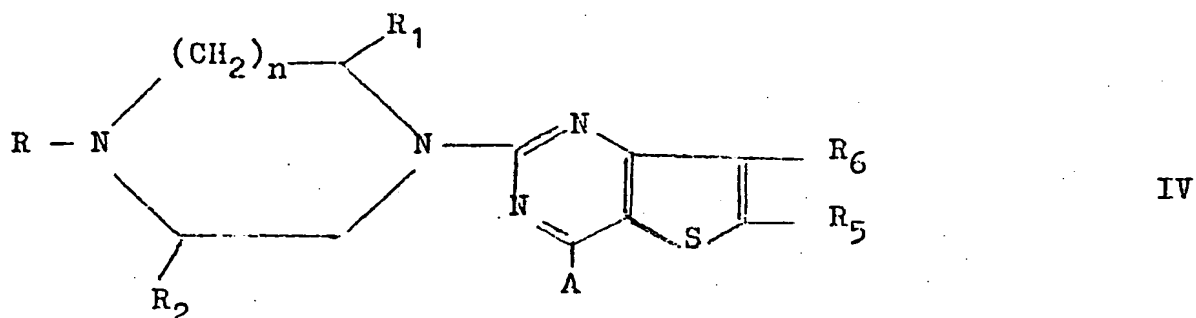
der freien oder einer durch einen niederen Alkylrest substituierten Mercapto-Gruppe besitzt und die Reste R<sub>3</sub> bis R<sub>6</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



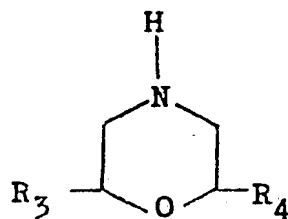
III

in der R ein Wasserstoffatom oder eine durch Behandeln mit Säuren oder Alkalien abspaltbare Gruppe wie zum Beispiel den Carboäthoxy- oder Formylrest darstellt, n und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, wobei der Rest R, falls er eine wie oben erwähnte abspaltbare Gruppe bedeutet, nach erfolgter Umsetzung wieder abgespalten wird, oder

b) durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der R ein Wasserstoffatom oder eine durch Behandeln mit Säuren oder Alkalien abspaltbare Gruppe, wie zum Beispiel den Carbäthoxy- oder Formylrest, darstellt, A die Bedeutung eines Halogenatoms, einer Alkylsulfonylgruppe wie zum Beispiel der Methylsulfonylgruppe, oder der freien oder einer durch einen niederen Alkylrest substituierten Mercaptogruppe besitzt und die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  und  $n$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Morphin der allgemeinen Formel V,



in der die Reste  $R_3$  und  $R_4$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei der Rest R, falls er die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms innehat, nach erfolgter Umsetzung wieder abgespalten wird.

Die Umsetzungen erfolgen bei Temperaturen zwischen  $0^\circ$  und

209823/1131

BAD ORIGINAL

200°C; falls der auszutauschende Rest A ein Halogenatom bedeutet, ist die Anwesenheit eines halogenwasserstoffbindenden Mittels vorteilhaft. Als solches kann eine anorganische oder tertiäre organische Base verwendet werden, man kann aber auch einen mindestens molaren Überschuß des umzusetzenden Amins der allgemeinen Formel III beziehungsweise V als säurebindendes Mittel verwenden. Ein weiterer Überschuß dieses Amins kann auch als Lösungsmittel verwendet werden. Wird die Umsetzung in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt, so eignen sich als Lösungsmittel insbesondere Alkohole wie zum Beispiel Äthanol, oder Äther wie zum Beispiel Dioxan, oder höher-siedende Ketone oder Dimethylformamid. Die Anwendung eines Lösungsmittels ist aber nicht unbedingt notwendig; die Reaktion verläuft ebenso in Abwesenheit von Lösungsmitteln.

Die Reaktionstemperatur hängt von der Reaktionsfähigkeit der Reaktionspartner ab. Im allgemeinen verläuft der Austausch eines Halogenatoms oder einer Alkylsulfonylgruppe rascher und bei tieferen Temperaturen als der Austausch einer Mercaptogruppe.

Wird bei der Umsetzung eine Verbindung der Formel I erhalten, die noch in 4-Stellung des Piperazin- oder Diazacycloheptanringes den Rest R der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III beziehungsweise V enthält, so erfolgt die Abspaltung dieses Restes zweckmäßigerweise durch Kochen mit starken anorganischen Säuren, insbesondere mit konzentrierter Salzsäure. Aus den dabei entstehenden Salzen der Verbindungen der Formel I wird dann die freie Base mittels wässriger Laugen in Freiheit gesetzt. Selbstverständlich läßt sich der Rest R auch durch Kochen mit Laugen abspalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls nachträglich auf an sich bekannte Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt werden. Als solche kommen beispiels-

209823/1131

BAD ORIGINAL

weise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Frage.

Die Herstellung der Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II und IV in denen A ein Halogenatom, die freie oder eine alkylsubstituierte Mercaptogruppe ist erfolgt in Analogie zu den in den deutschen Bundespatenten.....(deutsche Offenlegungsschrift 1 470 356 ) und.....(deutsche Patentanmeldung P 20 03 714.3-44) beschriebenen Methoden. Verbindungen der Formeln II und IV, in welchen A eine Alkylsulfonylgruppe darstellt, lassen sich zum Beispiel durch Oxidation der entsprechenden Verbindungen, in denen A eine Alkylmercaptogruppe bedeutet, erhalten. Die Herstellung spezieller Ausgangsstoffe der allgemeinen Formeln II beziehungsweise IV wird in den Beispielen A bis F beschrieben.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung wurde nach der Methode von Born und Cross (Journ. Physiol. 170, 397 [1964]) bestimmt. Die Aggregation der Thrombozyten wurde hierbei in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Dazu wurde der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension auf Zugabe von Adenosin-diphosphat ( $10^{-5}$  Mol/l) photometrisch gemessen und registriert. Die Wirksubstanz wurde jeweils 10 Minuten vor der Adenosin-diphosphat-Zugabe zugesetzt.

Die Aggregation der Thrombozyten wurde ferner nach der Methode von Morris (1. Internationales Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Wien 1968, E. Deutsch, E. Gerlach, K. Moser; Georg Thieme Verlag Stuttgart) gemessen. Human-Zitrat-Blut wurde für 30 Sekunden mit 1g Glasperlen in Kontakt gebracht. Nach dem Kontakt ließ man das Blut eine Stunde lang stehen, um die Desaggregation der reversiblen Aggregate zu ermöglichen. Die Plättchen im überstehenden plättchenreichen Plasma wurden vor und nach dem Kontakt mit den Glasperlen mikroskopisch ausgezählt.

209823/1131

BAD ORIGINAL

Bei sämtlichen Versuchen wurde gleichzeitig auch die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung der in der französischen Patentschrift BSM 8069 beschriebenen Substanzen:

2-Diäthanolamino-4-Morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin = A  
und  
2-(4-Methylpiperazino)-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin = B  
bestimmt.

Die folgende Tabelle enthält die bei einigen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I gefundenen Werte und zeigt, daß diese Substanzen den Substanzen A und B deutlich überlegen sind.

| Substanz   | Eindeutige Hemmwirkung nach der Methode von |                    |
|--|---|--------------------|
|  | Born und Cross<br>in Mol/l                  | Morris<br>in Mol/l |
| Zum Vergleich:   |   |                    |
| A  | $1 \cdot 10^{-4}$                           | $1 \cdot 10^{-4}$  |
| B  | $3 \cdot 10^{-5}$                           | $1 \cdot 10^{-5}$  |
| 4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin     | $9 \cdot 10^{-6}$                           | $7 \cdot 10^{-6}$  |
| 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin      | $9 \cdot 10^{-6}$                           | $6 \cdot 10^{-6}$  |
| 7-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin      | $9 \cdot 10^{-6}$                           | $7 \cdot 10^{-6}$  |
| 2-(2,5-Dimethylpiperazino)-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin | $9 \cdot 10^{-6}$                           | $6 \cdot 10^{-6}$  |

209823/1131

BAD ORIGINAL



Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

D

D

209823/1131

Beispiele zur Herstellung der Ausgangssubstanzen:

Beispiel A

2,4-Dioxy-thieno[3,2-d]pyrimidin

1,6 g (0,01 Mol) 3-Amino-thiophen-2-carbonsäure-methylester und 3 g (0,05 Mol) Harnstoff werden innig gemischt und 2 Stunden auf 200°C erhitzt. Es entsteht eine klare braune Schmelze, die beim Abkühlen erstarrt. Man löst in warmer 1n-Natronlauge, entfärbt mit Kohle und säuert mit 2n-Salzsäure an.

Das ausgefallene kristalline Produkt wird abgenutscht und aus Wasser umkristallisiert.

F.: > 300°C

Ausbeute: 1,2 g (72% der Theorie)

|  |       |   |       |   |      |   |       |
|--|-------|---|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (168,18) | Ber.: | C | 42,84 | H | 2,40 | N | 16,66 |
|  | Gef.: |   | 42,75 |   | 2,57 |   | 16,82 |

Auf dieselbe Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 2,4-Dioxy-6-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 3-Amino-5-methyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester und Harnstoff.

F.: > 320°C

b) 2,4-Dioxy-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 3-Amino-4-methyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester und Harnstoff.

F.: > 300°C

c) 2,4-Dioxy-6,7-dimethyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 3-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester und Harnstoff.

F.: > 360°C

209823/1131

BAD ORIGINAL

d) 2,4-Dioxy-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 3-Amino-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester und Harnstoff.

F.: > 300°C

Beispiel B

2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin

8,4 g (0,05 Mol) 2,4-Dioxy-thieno[3,2-d]pyrimidin und 100 ml Phosphoroxychlorid werden 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt, wobei klare Lösung eintritt.

Das überschüssige Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abgezogen, das zurückbleibende Öl in Eiswasser zersetzt und mit Chloroform extrahiert.

Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

F.: 141 - 142°C

Ausbeute: 7,6 g (74% der Theorie)

|  |          |         |       |   |      |    |       |
|--|----------|---------|-------|---|------|----|-------|
| C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S | (205,08) | Ber.: C | 35,13 | H | 0,98 | Cl | 34,58 |
|  |          | Gef.:   | 35,25 |   | 1,02 |    | 34,68 |

Auf dieselbe Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2,4-Dioxy-6-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phosphoroxychlorid.

F.: 150°C (Äthanol)

209823/1131

- b) 2,4-Dichlor-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dioxy-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phosphor-  
oxychlorid.  
F.: 186°C (Äthanol)
- c) 2,4-Dichlor-6,7-dimethyl-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dioxy-6,7-dimethyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und  
Phosphoroxychlorid.  
F.: 169°C (Essigester)
- d) 2,4-Dichlor-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dioxy-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Phosphor-  
oxychlorid.  
F.: 175 - 177°C (Aceton)

Beispiel C

2-Chlor-6,7-dimethyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin

7,9 g (0,034 Mol) 2,4-Dichlor-6,7-dimethyl-thieno[3,2-d]pyrimi-  
din werden mit 150 ml absolutem Äthanol versetzt. Zu der erhal-  
tenen Suspension tropft man unter kräftigem Rühren bei Raumtem-  
peratur 8,7 g (0,1 Mol) Morpholin. Die Reaktionsmischung wird  
noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit  
Wasser versetzt.

Man saugt das ausgefällte Reaktionsprodukt ab, wäscht es mit  
Wasser und kristallisiert aus Petroläther/Aceton um.

F.: 157°C

Ausbeute: 8,4 g (87,2% der Theorie)

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS (283,79)

|       |   |       |   |      |    |       |   |       |   |       |
|-------|---|-------|---|------|----|-------|---|-------|---|-------|
| Ber.: | C | 50,80 | H | 4,97 | Cl | 12,51 | N | 14,87 | S | 11,29 |
| Gef.: |   | 50,60 |   | 4,94 |    | 12,50 |   | 14,60 |   | 11,07 |

Auf dieselbe Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a) 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Morpholin.  
F.: 180 - 181°C (Aceton)
- b) 2-Chlor-7-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dichlor-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Morpholin.  
F.: 128°C (Äthanol)
- c) 2-Chlor-4-(2-methylmorpholino)-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und 2-Methylmorpholin.  
F.: 169 - 171°C (Äthanol)
- d) 2-Chlor-4-morpholino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dichlor-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin und Morpholin.  
F.: 183 - 185°C (Aceton)
- e) 2-Chlor-4-(2,6-dimethylmorpholino)-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2,4-Dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und 2,6-Dimethylmorpholin.  
F.: 144 - 146°C (Äthanol)

Beispiel D

2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-methylmercapto-thieno[3,2-d]pyrimidin

3,2 g (0,01 Mol) 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-mercapto-thieno[3,2-d]pyrimidin werden in 30 ml 0,5 n-Kalilauge gelöst. Man kühlt auf 0°C ab und tropft unter Rühren 2,1 g (0,015 Mol) Methyljodid zu. Nach einiger Zeit scheidet sich ein kristallines

209823/1131

Produkt ab. Die Reaktionsmischung wird danach noch 1 Stunde bei 25°C belassen, die Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 g (74% der Theorie)

F.: 110 - 111°C

|                         |          |         |       |   |      |   |       |
|-------------------------|----------|---------|-------|---|------|---|-------|
| $C_{14}H_{18}N_4O_2S_2$ | (338,46) | Ber.: C | 49,67 | H | 5,36 | N | 16,55 |
|                         |          | Gef.:   | 49,60 |   | 5,43 |   | 16,70 |

#### Beispiel E

##### 2-Methylsulfonyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin

Zu einer Lösung von 2,7 g (0,01 Mol) 2-Methylmercapto-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin in 25 ml Eisessig werden bei 25°C innerhalb von 15 Minuten 3,5 g (0,022 Mol) Kaliumpermanganat gelöst in 25 ml Wasser, getropft. Danach wird die Reaktionsmischung 3 Stunden bei 25°C gerührt.

Man entfärbt mit Natriumbisulfit-Lösung, versetzt mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion und extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid.

Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den verbleibenden Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um.

Ausbeute: 1,84 g (62% der Theorie)

F.: 191 - 193°C

|                         |          |         |       |   |       |   |       |
|-------------------------|----------|---------|-------|---|-------|---|-------|
| $C_{11}H_{13}N_3O_3S_2$ | (299,38) | Ber.: C | 44,12 | H | 4,38  | N | 14,03 |
|                         |          | Gef.:   | 44,19 |   | 4,445 |   | 13,90 |

#### Beispiel F

##### 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-methylsulfonyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

3,4 g (0,01 Mol) 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-methylmercapto-thieno[3,2-d]pyrimidin werden in 100 ml eines 1 : 1-Gemisches Eisessig/Acetanhydrid gelöst. Hierzu gibt man bei 25°C 2,3 g

(0,02 Mol) einer 30%igen wäßrigen Wasserstoffperoxyd-Lösung und beläßt 2 Stunden bei dieser Temperatur.

Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der feste Rückstand mit Petroläther verrieben, abgenutscht und bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,1 g (84% der Theorie)

F.: 142 - 144°C

### Beispiele zur Herstellung der Endprodukte

#### Beispiel 1

#### 6,7-Dimethyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin

Ein Gemisch von 4,25 g (0,015 Mol) 2-Chlor-6,7-dimethyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 30 g (0,35 Mol) wasserfreiem Piperazin wird unter Rühren eine Stunde lang auf 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert zweimal mit Methylenchlorid.

Man trocknet die Extrakte mit Natriumsulfat, dampft ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Sorbens: Kieselgel für Säulenchromatographie, 0,2 - 0,5 mm, Firma Merck; Laufmittel: Benzol/Aceton/Methanol/Ammoniak = 60:25:15:1)

Die einheitlichen Fraktionen werden eingeeengt und der Rückstand aus Essigester/Petroläther (1:1) umkristallisiert.

F.: 156°C

Ausbeute: 3,8g (76% der Theorie)

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS (333,47)

Ber.: C 57,60 H 6,96 N 21,00 S 9,61

Gef.: 57,80 6,89 20,70 9,53

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a) 6,7-Dimethyl-2-(1,4-diazacycloheptano)-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2-Chlor-6,7-dimethyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
und 1,4-Diazacycloheptan.  
F. des Dihydrochlorids: 283°C (Zers.) (Isopropanol)
- b) 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
und Piperazin.  
F. des Dihydrochlorids: 291-293°C (Zers.) (Äthanol)
- c) 2-(1,4-Diazacycloheptano)-6-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
und 1,4-Diazacycloheptan.  
F. des Dihydrochlorids ab 185°C (Zers.) (Äthanol)
- d) 7-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2-Chlor-7-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
und Piperazin.  
F.: 92 - 93°C (Petroläther/Essigester 1:1)
- e) 2-(1,4-Diazacycloheptano)-7-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2-Chlor-7-methyl-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin  
und 1,4-Diazacycloheptan.  
F. des Dihydrochlorids: 273 - 275°C (Zers.) (Äthanol)
- f) 4-Morpholino-2-piperazino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin  
aus 2-Chlor-4-morpholino-6-phenyl-thieno[3,2-d]pyrimidin  
und Piperazin.  
F. des Dihydrochlorids: 298 - 300°C (90% Äthanol)

BAD ORIGINAL

203823/1131



g) 2-(2,5-Dimethyl-piperazino)-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 2,5-Dimethyl-piperazin.

F. des Dihydrochlorids: 250 - 255°C (Zers.) (Isopropanol)

h) 4-(2-Methyl-morpholino)-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-(2-methyl-morpholino)-thieno[3,2-d]pyrimidin und Piperazin.

F. des Dihydrochlorids: 220°C (Zers.) (Äthanol)

i) 4-(2,6-Dimethyl-morpholino)-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-(2,6-dimethyl-morpholino)-thieno[3,2-d]pyrimidin und Piperazin.

F. des Dihydrochlorids: Zersetzung ab 264°C (Äthanol)

j) 2-(1,4-Diazacycloheptano)-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin

aus 2-Chlor-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und 1,4-Diazacycloheptan.

F. des Dihydrochlorids: Zersetzung ab 290°C (Äthanol)

Beispiel 2

4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin

- a) 3,26 g (0,01 Mol) 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und 15 ml 2-Methylmorpholin werden 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das überschüssige 2-Methylmorpholin wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Man kristallisiert das so erhaltene 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-(2-methylmorpholino)-thieno[3,2-d]pyrimidin aus Äthanol um.

F.: 121 - 123°C

Ausbeute: 2,6 g (67% der Theorie)

- b) 1,95 g (0,005 Mol) 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-(2-methylmorpholino)-thieno[3,2-d]pyrimidin und 20 ml konzentrierte Salzsäure werden 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man gießt

209823/1131

die Reaktionslösung nach dem Abkühlen auf Eis, stellt mit 30%iger Natronlauge stark alkalisch und extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Durch Zugabe von ätherischer Salzsäure wird das Dihydrochlorid gefällt. Man nutsch ab, wäscht mit Äther nach und kristallisiert aus absolutem Äthanol um.

F.: 220°C (Zers.)

Ausbeute: 1,45 g (74% der Theorie)

|                         |          |       |   |       |   |      |   |       |
|-------------------------|----------|-------|---|-------|---|------|---|-------|
| $C_{15}H_{23}Cl_2N_5OS$ | (392,35) | Ber.: | C | 45,90 | H | 5,90 | N | 17,83 |
|                         |          | Gef.: |   | 45,81 |   | 6,01 |   | 17,75 |

Auf dieselbe Weise wurde dargestellt:

6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno- $\overline{3},2\text{-}\underline{d}$ pyrimidin-dihydrochlorid

Durch Umsetzung von 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-4-chlor-6-methyl-thieno $\overline{3},2\text{-}\underline{d}$ pyrimidin mit Morpholin zu 2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-6-methyl-4-morpholino-thieno $\overline{3},2\text{-}\underline{d}$ pyrimidin (F.: 175°C (Zers.)  $\overline{\text{Äthanol}}$ ) und Verseifung und Decarboxylierung mit konzentrierter Salzsäure.

F.: 291 - 293°C (Zers.) (absolutes Äthanol)

209823/1131

Die Verbindung der Formel I und ihre Salze lassen sich nach an sich bekannten Methoden auch in Kombinationen mit anderen Wirkstoffen in übliche pharmazeutische Zubereitungen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene 5 bis 100 mg. vorzugsweise 10 bis 50 mg, die Tagesdosis 100 bis 200 mg.

### Beispiel I

Tabletten mit 30 mg 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno  
3,2-dpyrimidin . Dihydrochlorid

---

#### Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

|   |                |
|---|----------------|
| 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-<br>thieno <u>3,2-d</u> pyrimidin . Dihydrochlorid | 30,0 mg        |
| Milchzucker   | 38,0 mg        |
| Kartoffelstärke   | 26,0 mg        |
| Polyvinylpyrrolidon   | 5,0 mg         |
| Magnesiumstearat  | 1,0 mg         |
|   | <hr/> 100,0 mg |

#### Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Kartoffelstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidins gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 100 mg  
Stempel: 7 mm, flach

### Beispiel II

Dragées mit 15 mg 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno

209823/1131

3,2-dpyrimidin . Dihydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

|   |         |
|---|---------|
| 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-<br>thieno <u>3,2-d</u> pyrimidin . Dihydrochlorid | 15,0 mg |
| Milchzucker   | 14,0 mg |
| Maisstärke  | 8,0 mg  |
| Polyvinylpyrrolidon   | 2,5 mg  |
| Magnesiumstearat  | 0,5 mg  |
|   | <hr/>   |
|   | 40,0 mg |

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Maisstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 40,0 mg

Stempel: 5,0 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe mit Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 70,0 mg

Beispiel III

Ampullen mit 10 mg 4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-thieno  
3,2-dpyrimidin . Dihydrochlorid

---

Zusammensetzung:

1 Ampulle enthält:

|   |       |        |
|---|-------|--------|
| 4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-<br>thieno[3,2-d]pyrimidin . Dihydrochlorid | 10,0  | mg     |
| Polyäthylenglykol 600   | 100,0 | mg     |
| Destilliertes Wasser  | ad    | 2,0 ml |

Herstellungsverfahren:

In ausgekochtem und unter Stickstoffbegasung abgekühltem destil-  
liertem Wasser werden unter weiterer Begasung das Polyäthylen-  
glykol und die Wirksubstanz gelöst. Die Lösung wird mit vorbe-  
handeltem Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt und steril  
filtriert. Alle Arbeitsgänge müssen in diffusem Licht erfolgen.

Abfüllung: In braune 2 ml-Ampullen unter Stickstoffbegasung.

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C.

Beispiel IV

Tropfen mit 10 mg 4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-thieno  
[3,2-d]pyrimidin . Dihydrochlorid

---

Zusammensetzung:

1 ml Tropflösung enthält:

|   |       |        |
|---|-------|--------|
| 4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-<br>thieno[3,2-d]pyrimidin . Dihydrochlorid | 10,0  | mg     |
| Rohrzucker  | 350,0 | mg     |
| Sorbinsäure   | 1,0   | mg     |
| Kakaoessenz   | 50,0  | mg     |
| Äthylalkohol  | 0,2   | ml     |
| Polyäthylenglykol 600   | 0,1   | ml     |
| Destilliertes Wasser  | ad    | 1,0 ml |

209823/1131

Herstellungsverfahren:

Die Sorbinsäure wird in Alkohol gelöst und die gleiche Menge Wasser zugesetzt. Darin wird die Wirksubstanz gelöst (Lösung 1). Der Zucker wird im restlichen Wasser gelöst (Lösung 2).

Lösung 2, Polyäthylenglykol 600 und die Kakaocessenz werden der Lösung 1 unter Rühren zugesetzt. Man filtriert durch ein geeignetes Filter.

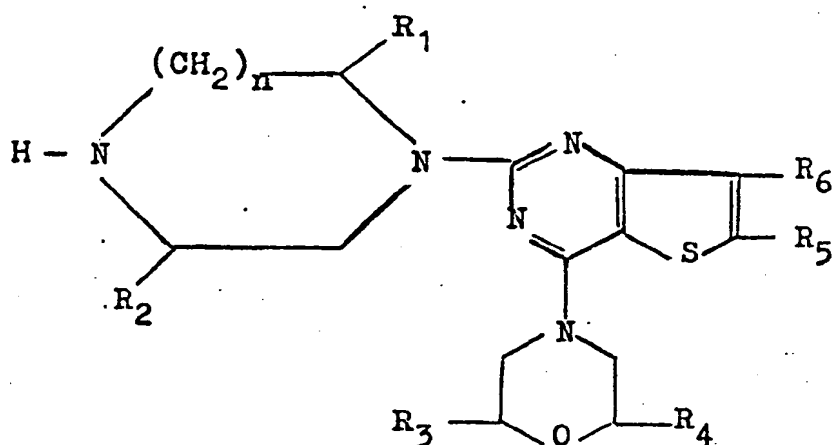
1 ml Tropflösung = 10 mg 4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin . Dihydrochlorid

Herstellung, Abfüllung und Lagerung der Lösung müssen unter Stickstoffbegasung und unter Lichtschutz erfolgen.

209823/1131

P a t e n t a n s p r ü c h e  
=====

1. Neue 4-Morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



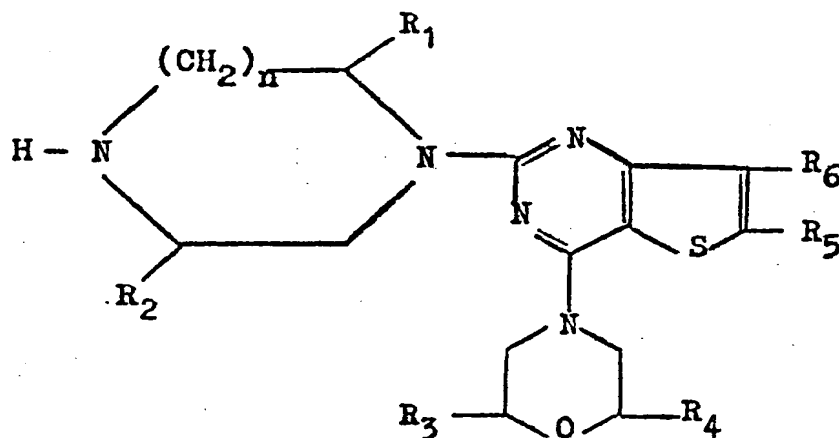
I

in der n die Zahl 1 oder 2 bedeutet und die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> Wasserstoffatome oder Methylgruppen darstellen, wobei, falls n die Zahl 1 ist, mindestens einer dieser Reste die Methylgruppe darstellt und der Rest R<sub>5</sub> zusätzlich noch die Phenylgruppe bedeuten kann, sowie deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. 4-(2-Methylmorpholino)-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.
3. 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

209823/1131

4. 7-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.
5. 2-(2,5-Dimethylpiperazino)-4-morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.
- 6) Verfahren zur Herstellung von neuen 4-Morpholino-thieno[3,2-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,



I

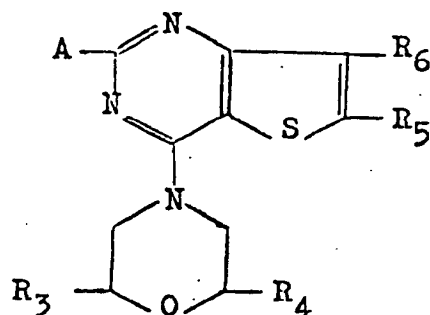
in der n die Zahl 1 oder 2 bedeutet und die Reste  $R_1$  bis  $R_6$  Wasserstoffatome oder Methylgruppen darstellen, wobei, falls n die Zahl 1 ist, mindestens einer dieser Reste die Methylgruppe darstellt und der Rest  $R_5$  zusätzlich noch die Phenylgruppe bedeuten kann, sowie von deren Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, gemäß DBP.....(Aktenzeichen P 20 03 714.3-44), dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

209823/1131

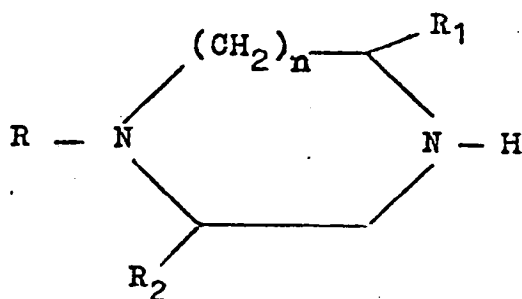
BAD ORIGINAL





II

in der der Rest A die Bedeutung eines Halogenatoms, einer Alkylsulfonylgruppe, der freien oder einer durch einen niederen Alkylrest substituierten Mercaptogruppe besitzt und die Reste  $R_3$  bis  $R_6$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



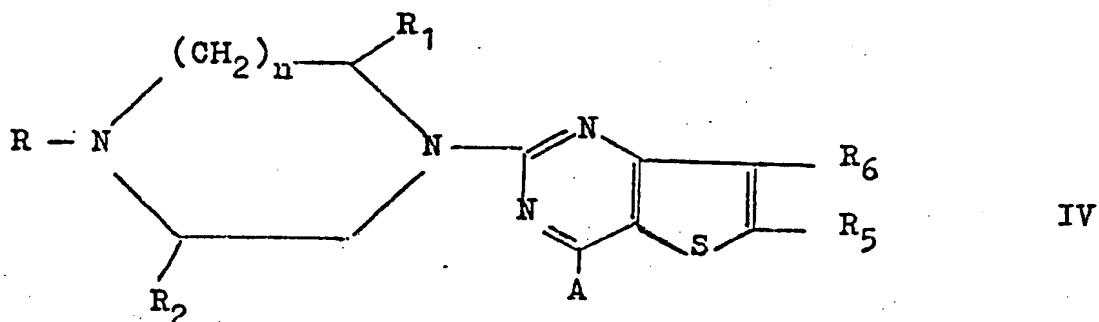
III

in der R ein Wasserstoffatom oder eine durch Behandeln mit Säuren oder Alkalien abspaltbare Gruppe darstellt, n und  $R_1$  und  $R_2$  wie eingangs erwähnt definiert sind, umgesetzt, wobei der Rest R, falls er eine der oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms besitzt, anschließend mittels einer Säure oder Lauge abgespalten, oder

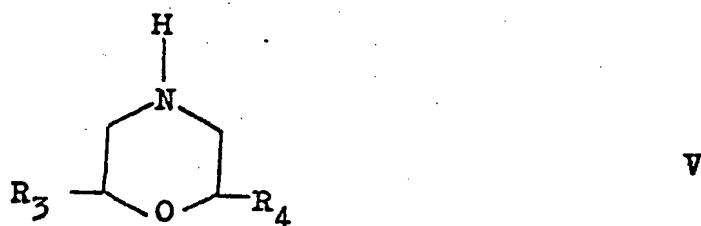
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,

209823/1131

BAD ORIGINAL



in der R ein Wasserstoffatom oder eine durch Behandeln mit Säuren oder Laugen abspaltbare Gruppe darstellt, A die Bedeutung eines Halogenatoms, einer Alkylsulfonylgruppe oder der freien oder einer durch einen niederen Alkylrest substituierten Mercaptogruppe besitzt und die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  und n wie oben erwähnt definiert sind, mit einem Morpholin der allgemeinen Formel V,



in der die Reste  $R_3$  und  $R_4$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei der Rest R, sofern er die anderen oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms besitzt, nachträglich mittels einer Säure oder Lauge abgespalten wird und gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I anschließend mittels anorganischer oder organischer Säuren in ihre Säureadditionssalze übergeführt wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung für den Fall, daß A ein Halogenatom ist, in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels durchgeführt wird.

209823/1131

BAD ORIGINAL

8. Arzneimittelzubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Stoffen der allgemeinen Formel I neben sonstigen Träger- und Hilfsstoffen.
9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere Stoffe der allgemeinen Formel I mit sonstigen Träger- und Hilfsstoffen verarbeitet werden.

209823/1131

BAD ORIGINAL